

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS



Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An:		Received / Empfangen Ritscher & Partner AG		SCHRIFTLICHER BESCHIED DER MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE (Regel 66 PCT)	
KASCHE, André RITSCHER & PARTNER AG Zollikerstrasse 19 CH-8702 Zollikon SUISSE		Dat: <u>28. Nov. 2005</u>			
Ref: _____		Frist: <u>28.12.05</u>		Absenddatum (Tag/Monat/Jahr) 28.11.2005	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 50005PCT		ANTWORT FÄLLIG		innerhalb von 1 Monat(en) ab obigem Absenddatum	
Internationales Aktenzeichen PCT/CH2004/000610	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 01.10.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01.10.2003			
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/10					
Anmelder ETH ZÜRICH et al.					

- ☒ Der von der Internationalen Recherchenbehörde erstellte schriftliche Bescheid
☐ gilt ☒ gilt nicht
als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde.
- Dieser erste Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
 - ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
 - ☐ Feld Nr. II Priorität
 - ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
 - ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
 - ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung
- Der Anmelder wird **aufgefordert**, zu diesem Bescheid **Stellung zu nehmen**.

Wann? Siehe oben genannte Frist. Der Anmelder kann vor Ablauf dieser Frist bei der Behörde eine Verlängerung beantragen, siehe Regel 66.2 e).
Wie? Durch Einreichung einer schriftlichen Stellungnahme und gegebenenfalls von Änderungen nach Regel 66.3. Zu Form und Sprache der Änderungen, siehe Regeln 66.8 und 66.9.
Dazu: Hinsichtlich der Verpflichtung des Prüfers, Änderungen und/oder Gegenvorstellungen zu berücksichtigen, siehe Regel 66.4bis.
Hinsichtlich einer formlosen Erörterung mit dem Prüfer siehe Regel 66.6.
Hinsichtlich einer zusätzlichen Möglichkeit zur Einreichung von Änderungen siehe Regel 66.4.
Wird keine Stellungnahme eingereicht, so wird der internationale vorläufige Prüfungsbericht auf der Grundlage dieses Bescheides erstellt.
- Der Tag, an dem der internationale vorläufige Prüfungsbericht über die Patentierbarkeit (Kapitel II des PCT) gemäß Regel 69.2 spätestens erstellt sein muß, ist der: 01.02.2006

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Hornig, H Tel. +31 70 340-2620 
--	---

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Sprache ist der Bescheid auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache erstellt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bescheid beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Bescheids als ursprünglich eingereicht*):

Beschreibung, Seiten

1-38 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-19 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/5-5/5 in der ursprünglich eingereichten Fassung

- ☐ eines Sequenzprotokolls und/oder etwaiger dazugehöriger Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll.
3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

301574227

**SCHRIFTLICHER BESCHEID DER MIT DER
INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG
BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE**

Internationales Aktenzeichen
PCT/CH2004/000610

IAF20 RESTORE PTO 1 MAR 2006

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-19
Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche
Nein: Ansprüche 1-19 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-19
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V.

1. Im vorliegenden Bescheid wird auf folgende Dokumente verwiesen:

- D1: SEPP A ET AL: "Microbead display by in vitro compartmentalisation: selection for binding using flow cytometry" FEBS LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 532, Nr. 3, 18. Dezember 2002 (2002-12-18), Seiten 455-458, XP004398450 ISSN: 0014-5793
- D2: US-A-5 856 090 (EPSTEIN DAVID M) 5. Januar 1999 (1999-01-05)
- D3: WO 98/37186 A (ANDREWS DAVID ; ACTINOVA LTD (GB); ISAKSEN MORTEN (GB); LINDQVIST BJOR) 27. August 1998 (1998-08-27)
- D4: WO 02/066653 A (XENCOR INC) 29. August 2002 (2002-08-29)
- D5: DOI N ET AL: "STABLE: protein-DNA fusion system for screening of combinatorial protein libraries in vitro." FEBS LETTERS. 27 AUG 1999, Bd. 457, Nr. 2, 27. August 1999 (1999-08-27), Seiten 227-230, XP002312563 ISSN: 0014-5793
- D6: CULL M ET AL: "screening for receptor ligands using large libraries of peptides Linked to the c terminus of the lac repressor." PNAS. März 1992, Bd. 89, Nr. 5, März 1992 (1992-03-00), Seiten 1865-1869, XP002043736 ISSN 0027-8424

2. Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand des der Ansprüche 1-19 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) beruht.

2.1 **D5** beschreibt ein Verfahren zur in vitro Verbindung von Phäno- und Genotyp basierend auf der Verbindung von Streptavidin-Polypeptid-Konjugaten mit der sie kodierende biotinylierte Nucleinsäure in Mikrokompartmenten.

Nach nochmaliger Überlegung wird das Dokument **D5** als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 1 angesehen. Es offenbart eine **nicht kovalente** in vitro Kopplung von Geno- und Phänotyp mittels Polypeptid-Peptid Fusionen. Desweiteren lehrt **D5**, dass obwohl STA als Fusionspartner

im vorliegenden Fall benutzt wurde, auch andere DNA-bindende Proteine als Adaptoren verwendet werden können (Seite 229, rechte Spalte Zeilen 3-5). Insbesondere weist **D5** auf das Dokument **D6** hin, welches Fusionsproteine mit einem Lac-Repressor als konstanten DNA bindenden Teil beschreibt. Der Gegenstand des Anspruchs 1 unterscheidet sich daher von der Lehre des bekannten Dokumentes **D5** dadurch, daß die Kopplung zwischen Geno- und Phänotyp kovalent durch das Polypeptid-Peptid Fusionsprotein erfolgt.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, ein alternatives Verfahren zur in vitro Evolution von Polypeptiden bereitzustellen.

Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann aus folgenden Gründen als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT):

D3 beschreibt eine Methode zur **in vitro** Produktion von Peptid- bzw. Protein-Expressionsbanken, die eine diverse Population and Peptiden oder Proteinen widerspiegelt, wobei die Peptide und Proteine als Fusionsproteine kovalent durch die Verwendung der "Nicking"-Eigenschaft des Replikationsinitiators des E.coli Bacteriophagen P2A als Fusionspartner an die für sie kodierende DNA bindet.

Ein Fachmann, in Kenntnis von **D5**, auf der Suche nach weiteren DNA-bindenden Proteinen würde ohne weiteres erfinderisches hinzufügen und in der Kenntnis von **D3**, (es gibt im Stand der Technik bereits **in vitro** Methoden zur Herstellung von Peptid oder Proteinexpressionbanken gibt, in denen eine **kovalente** Kopplung zwischen Geno- und Phänotyp stattfindet), die technischen Eigenschaften der beiden den Stand der Technik wiedergebenden Dokumente (**D5** und **D3**) kombinieren um zum gleichen Ergebnis zu gelangen wie in dem unabhängigen Anspruch 1.

2.2 Die abhängigen Ansprüche 2-19 enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit bzw. erfinderische Tätigkeit erfüllen, siehe das Dokument **D2**.

D2 beschreibt ein **in vivo** Verfahren zur Kopplung von Geno- und Phänotyp, wobei Methylase-Polypeptid Fusionen kovalent an Plasmid DNA, welche die Sequenz 5'-GGFC-

3' enthalten, gebunden werden.

D4 offenbart eine in vivo Methode zum Durchforsten von prokaryotischen Wirtszellen, enthaltend eine für ein Fusionsprotein kodierenden DNA, bestehend aus einer Nucleinsäure für ein nucleinsäuremodifizierendes Enzym (NAM) und einer Nucleinsäure für ein Kandidatprotein, operativ verbunden mit einem Promoter und einer EAS- (enzyme attachment sequence) Sequenz, welche durch das NAM Enzym erkannt und somit eine kovalente Kopplung von Geno- und Phänotyp erlaubt.

Selbst wenn die in **D2** und **D4** dargelegten Methoden **in vivo** erfolgt, so sind sämtliche übrigen technischen Eigenschaften identisch mit denen in den abhängigen Ansprüchen 2-19. Für einen Fachmann in der Kenntnis von Dokument **D5**, wäre es offensichtlich die technischen Eigenschaften von **D2 bzw. D4**, in ein in vitro System zu übertragen um zu dem gleichen Ergebnis wie in den abhängigen Ansprüchen 2-19 zu gelangen.